



Rekomendacja nr 35/2021

z dnia 2 kwietnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2- mimetyków

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 260 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045548,
- Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 127,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045531,
- Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 62,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045524,

we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków, jako leków dostępnych w aptece na receptę, [redacted] pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku [redacted].

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku [redacted].

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii została przeprowadzona na podstawie badania RCT (PALLADIUM) porównującego bezpośrednio lek mometazonu furoinian i indakaterol



(MF/IND, produkt skojarzony w jednym inhalatorze) z wybranym komparatorem flutikazonu propionian i salmeterol (FP/SAL) w wysokich dawkach.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem stosowanym w średnich i niskich dawkach.

W przypadku średnich dawek MF/IND przeprowadzono analizę porównawczą względem FP/SAL w wysokich dawkach na podstawie danych z badania PALLADIUM.

W przypadku niskich dawek MF/IND analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w formie zestawienia jakościowego porównującego wyniki badania RCT (QUARTZ) dotyczącego wnioskowanej technologii z 3 badaniami RCT (Nelson 2000, Bailey 2008, Ringdal 2003) dotyczącymi skuteczności komparatora.

Zgodnie z wynikami badania PALLADIUM nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND i FP/SAL stosowanych w wysokiej dawce w zakresie: zmiany jakości życia, zaostrzeń choroby, czynności płuc dla punktu końcowego wartość końcowa t-FVC, kontroli objawów, nasilenia objawów (z wyjątkiem zmiany odsetka poranków wolnych od objawów, gdzie uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji dla 52 tyg. obserwacji) i ciężkich powikłań astmy. Istotne statystycznie różnice na korzyść MF/IND vs FP/SAL stosowanych w wysokiej dawce odnotowano natomiast dla punktów końcowych dotyczących czynności płuc, w tym dla zmiany porannego i wieczornego PEF zarówno dla 26 tyg., jak i 52 tyg. okresu obserwacji, zmiany t-FEV w 52 tyg. obserwacji i wartości końcowej dla zmiany FEV w 26 tyg., obserwacji oraz dla zwiększenia odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej i dla zmiany odsetka poranków wolnych od objawów.

W ramach analizy skuteczności MF/IND w średniej dawce względem FP/SAL w wysokiej dawce nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie większości punktów końcowych poza porannym i wieczornym PEF.

W przypadku niskich dawek MF/IND z jakościowego zestawienia wyników badania QUARTZ z wynikami badań dotyczących skuteczności FP/SAL wynika, że odsetki pacjentów, u których występowały zaostrzenia umiarkowane i ciężkie, średnie wyniki w zakresie zmiany porannego i wieczornego PEF oraz dni wolnych od terapii ratunkowej były zbliżone.

Niemniej należy mieć na uwadze, że zestawienie jakościowe charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością.

Należy także podkreślić, że nie przedstawiono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami, które wskazywałyby na porównywalną skuteczność FP/SAL z BUD/FORM oraz BDP/FORM, co potwierdziłoby zasadność wyboru FP/SAL jako reprezentanta grupy ICS/LABA.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, zgodnie z wynikami badania PALLADIUM nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu (w żadnej z grup nie wystąpił zgon), zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami chorych przyjmujących MF/IND w wysokiej i średniej dawce, a grupą stosującą FP/SAL w wysokiej dawce.

W przypadku AE prowadzących do zaprzestania terapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND w wysokiej dawce a FP/SAL w wysokiej dawce, natomiast w przypadku MF/IND w średniej dawce uzyskana różnica była istotna statystycznie na korzyść terapii wnioskowanej.

Zestawienie jakościowe wyników badań dotyczących bezpieczeństwa niskich dawek MF/IND i FP/SAL wskazuje, że ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1% pacjentów.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej podjęcie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu Aectura Breezhaler [redacted] będzie skutkowało [redacted] z perspektywy wspólnej odpowiednio dla dawki niskiej, średniej, wysokiej i uśrednionej. Z perspektywy płatnika pozytywna decyzja o finansowaniu leku skutkować będzie [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [redacted]

Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię oparte na danych sprzedażowych i zagranicznych publikacjach oraz na opiniach eksperckich, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu leku [redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 260 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045548, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],
- Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 127,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045531, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],
- Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 62,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045524, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],

we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, [redacted]

Problem zdrowotny

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszą zwykle rozłana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Ze względu na etiologię wyróżnia się: astmę alergiczną – zewnątrzpochodną (jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE zależnej) oraz astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwaniu objawów choroby.

Ze względu na typ stanu zapalnego występującego w drogach oddechowych (oceniany na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w płwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 wnioskowane wskazanie zawiera się w kodzie: ICD-10: J45 - astma oskrzelowa, który obejmuje:

- J45.0 – astma oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn alergiczych,
- J45.1 – astma oskrzelowa niealergiczna,
- J45.8 – astma oskrzelowa mieszana,
- J45.9 – astma oskrzelowa, nieokreślona.

W wytycznych Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 przyjęto następujące definicje dla klasyfikacji astmy ze względu na ciężkość choroby:

1. astma niekontrolowana – astma spełniająca ≥ 1 z poniższych kryteriów:
 - a. zła kontrola objawów (częste objawy lub konieczność częstego doraźnego przyjmowania leków wziewnych, ograniczenie aktywności życiowej przez astmę, przebudzenia w nocy wywołane astmą),
 - b. częste zaostrzenia (≥ 2 /rok, trwające przynajmniej 3 dni) wymagające stosowania glikokortykosteroidów (GKS) doustnych lub ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji (≥ 1 /rok),
 - c. przetrwała obturacja dróg oddechowych ($FEV_1/FVC < 70\%$ lub poniżej 5 percentyla, $FEV_1 < 80\%$ w próbie rozkurczowej),
 - d. pogorszenie w przypadku próby odstawienia wziewnych kortykosteroidów (ICS) lub systemowych kortykosteroidów (SCS),
2. astma trudna – astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo leczenia stopnia 4. lub 5. wg GINA (średnia lub duża dawka GKS wziewnego i drugi lek kontrolujący albo GKS doustny) lub wymagająca takiego leczenia w celu utrzymania dobrej kontroli objawów oraz zmniejszenia ryzyka zaostrzeń,
3. astma ciężka (podkategoria astmy trudnej) – astma, która pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania się chorego do zoptymalizowanego leczenia o maksymalnej intensywności oraz opanowania czynników współistniejących mogących zaostrzać chorobę albo która się nasila po zmniejszeniu dużych dawek leków.

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne u pacjentów z astmą nie wymieniają poszczególnych substancji czynnych do stosowania, a jedynie odnoszą się do całych grup substancji: wziewne kortykosteroidy (ICS, ang. inhaled corticosteroids), leki z grupy długodziałających beta2-mimetyków (LABA, ang. long acting beta agonist), doraźnie krótko działające beta2-mimetyki (SABA, ang. short acting beta agonist) czy też leki przeciwleukotrienowe (LTRA, ang. leukotriene receptor antagonist), które zaleca się stosować w zależności od osiągnięcia lub braku kontroli choroby czy stopnia choroby wg klasyfikacji GINA.

W opiniach ekspertów klinicznych jako opcje alternatywne dla wnioskowanej technologii wskazano aktualnie stosowane preparaty dwuskładnikowe ICS/LABA: fluticasoni propionas + salmeterolum (FP/SAL), budesonidum + formoterolum lub formoteroli fumaras dihydricus (BUD/FORM) oraz beclometasonum + formoterolum (BDP/FORM).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy refundowanych jest szereg produktów leczniczych, zarówno w ramach refundacji aptecznej, jak i w ramach programu lekowego (Dz. URZ. Min. Zdr. 2021.12) obejmujących:

- preparaty jednoskładnikowe: ICS – budesonid, ciclesonidum, fluticasonum (lub fluticasoni propionas), mometasonum, LABA – formoterolum, salmeterolum, LTRA – montelukastum, ksantyny - theophyllinum, doustne kortykosteroidy (ang. oral corticosteroids, OCS) – prednisonum, prednisolonum, methylprednisolonum, triamcinolonum, SABA – fenoterolum, salbutamolum,
- dwuskładnikowe ICS/LABA: fluticasoni propionas + salmeterolum (FP/SAL), budesonidum + formoterolum lub formoteroli fumaras dihydricus (BUD/FORM) oraz beclometasonum + formoterolum (BDP/FORM),
- oraz leki biologiczne (omalizumabum, mepolizumabum, benralizumabum).

Wnioskodawca jako komparator w ocenianym wskazaniu przyjął jeden z trzech aktualnie finansowanych w Polsce preparatów dwuskładnikowych: fluticasoni propionas + salmeterolum (FP/SAL), zaznaczając, że z uwagi na wskazaną w wytycznych równorzędność pod względem skuteczności i bezpieczeństwa preparatów ICS/LABA, porównanie wnioskowanej interwencji z FP/SAL należy uznać za reprezentatywne dla całej grupy leków ICS/LABA.

W opinii Agencji komparatorami dla ocenianej interwencji powinny być wszystkie refundowane w analizowanym wskazaniu preparaty dwuskładnikowe z grupy ICS/LABA tj. FP/SAL, BUD/FORM, BDP/FORM.

Należy zauważyć, iż w przypadku założenia o równorzędności technologii, zasadnym jest przedstawienie dowodów naukowych w tym zakresie, nie ograniczających się jedynie do wytycznych klinicznych. W przeprowadzonym przez CADTH w 2009 r. przeglądzie systematyczny Bond 2009 dotyczącym stosowania skojarzenia ICS/LABA w leczeniu pacjentów z oporną na leczenia astmą, uwzględniającym terapie złożone podawane w jednym inhalatorze: BUD/FORM i FP/SAL, zaobserwowano brak istotnych klinicznie różnic między terapiami skojarzonymi ICS/LABA. Wnioskodawca nie przedstawił innych dowodów świadczących o braku różnic między innymi technologiami.

Dodatkowym uzasadnieniem dla szerszego omówienia kwestii równoważności komparatorów lub uwzględnienia wszystkich dostępnych opcji jako komparatorów w analizie są opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję, w których wskazano, że w przypadku objęcia refundacją leku Atecura Breezhaler przejmie on częściowo udziały innych refundowanych technologii, w tym leków zawierających FP/SAL, BUD/FORM oraz BDP/FORM.

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż wnioskodawca przeprowadził porównania względem wszystkich komparatorów, o których mowa powyżej zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na budżet, uwzględniając ich udział w poszczególnych grupach limitowych. Tym samym należy zauważyć, iż wnioskodawca prezentuje nie do końca spójne podejście w tym zakresie w poszczególnych analizach.

Mając na uwadze powyższe, w opinii Agencji zasadnym byłoby przedstawienie szczegółowo możliwości wykonania porównań ze wszystkimi komparatorami, lub dowodów wskazujących na ich podobną skuteczność, podobnie jak przedstawiono to w analizach przekazanych Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Opis wnioskowanego świadczenia

Oceniany produkt leczniczy jest skojarzeniem indakaterolu, długo działającego agonisty receptora beta2 adrenergicznego (LABA) i mometazonu furoinian, czyli wziewnego syntetycznego kortykosteroidu (ang. inhaled synthetic corticosteroid, ICS).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian) lek jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniu:

- podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Ateectura Breezhaler obejmuje podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków, zatem jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące MF/IND z FP/SAL w wysokich dawkach:

- PALLADIUM (van Zyl-Smit 2020, van Zyl-Smit 2019 (abstrakt), EMA 2020, raport Novartis, raporty: clinicaltrialsregister.eu: EUCTR2015 002529 21 i clinicaltrials.gov: NCT02554786) – randomizowane, podwójnie zaślepione, potrójnie zamaskowane (pacjenci, lekarze, osoby oceniające wyniki) badanie III fazy, międzynarodowe, wieloośrodkowe. Hipoteza badania: MF/IND vs MF – *superiority*; wysoka dawka MF/IND vs wysoka dawka FP/SAL dla t-*FEV1* – *non-inferiority*. Porównano MF/IND w wysokiej dawce (320/150 µg/ dobę) względem wysokiej dawki MF (800 µg/dobę) oraz wysokiej dawki FP/SAL (1000/100 µg/dobę) oraz MF/IND w średniej dawce (160/150 µg/ dobę) względem średniej dawki (MF 400 µg/dobę) (wyniki pochodzące z badania umożliwiły dokonanie oszacowań dla porównania średniej dawki MF/IND z wysoką dawką FP/SAL). Okres obserwacji: 58 tyg. (Run-in – 2 tyg., Okres leczenia –

52 tyg., Follow-up – 30 dni). Liczba pacjentów (populacja obejmująca pacjentów z kompletnymi danymi (ang. full analysis set, FAS): MF/IND 320/150 µg: N= 445 (443), MF/IND 160/150 µg: N= 439 (437), MF 800 µg: N= 442 (440), MF 400 µg: N= 444 (443), FP/SAL 1000/100 µg: N= 446 (444). Wg wnioskodawcy badanie cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach na podstawie oceny Cochrane Collaboration.

Do analizy włączono także badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MF/IND z MF w niskich dawkach:

- QUARTZ (Kornmann 2020, Kornmann 2019 (abstrakt), D’Andrea 2019 (abstrakt), EMA 2020, Raport Novartis, raporty: clinicaltrialsregister.eu: EUCTR2016-000472-22 i clinicaltrials.gov: NCT02554786) – randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie zamaskowane, badanie III fazy, wieloośrodkowe. Hipoteza badania: *superiority*. Porównano niską dawkę MF/IND (80/150 µg/dobę) z niską dawką MF (200 µg/dobę). Okres obserwacji: 19 tyg. (Run-in – 3 tyg., Okres leczenia – 12 tyg., Follow-up – 30 dni). Liczba pacjentów (FAS): MF/IND 80/150 µg: N= 398 (394), MF 200 µg: N= 404 (395). Wg wnioskodawcy badanie cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach na podstawie oceny Cochrane Collaboration.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niską dawkę MF/IND z niską dawką FP/SAL, wnioskodawca włączył do analizy 3 badania dotyczące FP/SAL, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy technologiami. W analizie możliwe było jednak przedstawienie jedynie zestawienia jakościowego wyników uzyskanych dla części punktów końcowych badań:

- Bailey 2008 – randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, w którym dokonano bezpośredniego porównania schematu FP/SAL w niskiej dawce (200/100 µg) względem niskiej dobowej dawki FP (200 µg) w populacji pacjentów powyżej 12. r.ż. Hipoteza badania: *superiority*. Okres obserwacji: 60 tyg. (Run-in – 4 tyg., FP – 250 µg x 2 inhalacje/ dobę, Okres leczenia – 52 tyg., Run-out – 4 tyg., [FP – 250 µg x 2 inhalacje/ dobę]). Liczba pacjentów: FP/SAL (200/100 µg): 239, FP (200 µg): 236. Wg wnioskodawcy badanie cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego w domenie metoda randomizacji z uwagi oraz niskie w pozostałych domenach na podstawie oceny Cochrane Collaboration.
- Nelson 2000 – randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niskich dawek FP/SAL względem terapii skojarzonej FP (200 µg) + montelukast (10 mg) w populacji pacjentów powyżej 15. r.ż. Hipoteza badania: *superiority*. Okres obserwacji: 15 tyg. (Run-in – 3 tyg., FP – 100 µg x 2 inhalacje/ dobę, Okres leczenia – 12 tyg.). Liczba pacjentów: FP/SAL (200/100 µg): 222, FP + montelukast (200 µg + 10 mg): 225. Wg wnioskodawcy badanie cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego w domenie metoda randomizacji z uwagi oraz niskie w pozostałych domenach na podstawie oceny Cochrane Collaboration.
- Ringdal 2003 – randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niskich dawek FP/SAL względem terapii skojarzonej FP (200 µg) + montelukast (10 mg) w populacji pacjentów powyżej 12. r.ż. Hipoteza badania: *superiority*. Okres obserwacji: 18 tyg. (Run-in – 3 tyg., [FP – 100 µg x 2 inhalacje/ dobę], Okres leczenia – 12 tyg., Follow-up – 2 tyg.). Liczba pacjentów: FP/SAL (200/100 µg): 356, FP + montelukast (200 µg + 10 mg): 369. Wg wnioskodawcy badanie cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach na podstawie oceny Cochrane Collaboration.

W ramach przeglądu nie podjęto próby odnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego dla leków stosowanych w średnich dawkach. Zamiast tego w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego dla stosowania średnich dawek MF/IND vs wysokie dawki FP/SAL.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniach włączonych do analizy wykorzystano następujące skale medyczne:

- AQLQ-S – ustandaryzowany kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire). Kwestionariusz składający się z 32 pytań dotyczących jakości życia z astmą, przeznaczony do pomiaru zaburzeń czynnościowych w astmie. Każde pytanie oceniane jest w 7-punktowej skali – 1 całkowicie ograniczona aktywność/problemy przez cały czas; 7 – brak ograniczeń w aktywności/brak problemów, na podstawie doświadczeń z ostatnich 2 tygodni. Ogólny wynik AQLQ-S to średnia z odpowiedzi na wszystkie 32 pytania. Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie objawów. Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się zmianę punktacji o 0,5 pkt. dla wyniku ogółem i w poszczególnych domenach.
- ACQ-7, ACQ-5 – Kwestionariusz do oceny kontroli objawów astmy (ang. Asthma Control Questionnaire), składający się z 7 pytań (5 dotyczących oceny objawów, 1 dotyczący stosowania terapii ratunkowej oraz 1 dotyczący FEV1). Pytania 1–5 ocenia się w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza całkowitą kontrolę objawów, natomiast 6 – całkowity brak kontroli. Pytanie 6 oceniane jest w 7-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak stosowania terapii ratunkowej, natomiast 6 – >16 zainhalowań terapii ratunkowej przez większość dni. Pytanie 7 - ocena badacza w oparciu o badanie spirometryczne. ACQ-5 – Stanowi skrócony kwestionariusz ACQ-7. Kwestionariusz składa się z 5 pytań i ocenia: nocne wybudzenia, ograniczenie aktywności, występowanie porannych objawów, sptyczenie oddechu i świsły wydechowe. Obniżenie wyniku ACQ o $\geq 0,5$ pkt. względem wartości wyjściowej (spadek o $\geq 0,5$ pkt.) uznawany jest za minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID).

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- HR – hazard względny (ang. hazard ratio),
- OR – iloraz szans (ang. odds ratio),
- RD – różnica ryzyk (ang. risk difference),
- MD – różnica średnich (ang. mean difference).

Skuteczność

W niniejszej analizie wyniki dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii MF/IND w wysokich i średnich dawkach ze względu na wspólny komparator przedstawiono wspólnie. Natomiast dane pochodzące z jakościowego zestawienia wyników skuteczności dla niskich dawek MF/IND zostały zaprezentowane odrębnie.

MF/IND w średnich i wysokich dawkach vs FP/SAL w wysokich dawkach – PALLADIUM – porównanie bezpośrednie

Zgodnie z wynikami badania dla poszczególnych punktów końcowych odnotowano:

- Jakość życia

Jakość życia mierzono przy zastosowaniu ustandaryzowanego kwestionariusza do oceny jakości życia pacjentów z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ-S).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany jakości życia dla porównania MF/IND zarówno w wysokich, jak i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach niezależnie od okresu obserwacji (26 i 52 tyg.).

- Zaostżenia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND w średniej i wysokiej dawce względem FP/SAL w wysokiej dawce w zakresie średniej rocznej częstości zaostżeń choroby.

Prawdopodobieństwo krótszego czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z zaostżeniami astmy poddano analizie jedynie w przypadku porównania MF/IND w wysokiej dawce vs FP/SAL (przy czym uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej w rocznym okresie obserwacji).

W zakresie różnicy w czasie trwania zaostżeń nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla zaostżeń umiarkowanych i ogółem zarówno w przypadku wysokich, jak i średnich dawek MF/IND w porównaniu z komparatorem.

Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND w średniej dawce względem FP/SAL w wysokiej dawce w odniesieniu do różnicy czasu trwania ciężkich zaostżeń astmy.

Stosowanie MF/IND w wysokiej dawce wiązało się w badaniu z istotnie statystycznie krótszym czasem trwania ciężkich zaostżeń wg testu van-Elteren ($p=0,025$). Niemniej przedział ufności dla wyniku MD = -0,60 95%CI (-1,51; 0,31) wskazuje na brak istotności statystycznej uzyskanej różnicy.

Analiza danych dychotomicznych dotyczących występowania zaostżeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami.

- Czynność płuc

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla punktów końcowych: zmiana porannego i wieczornego szczytowego przepływu wydechowego (ang. peak expiratory flow, PEF) bez względu na okres obserwacji (26, 52 tyg.), odpowiednio:

- zmiana porannego PEF w 26 tyg. dla wysokiej dawki MD = 13,3 95%CI (7,5; 19,1), dla średniej dawki MD = 9,0 95%CI (3,05; 14,95); w 52 tyg. dla wysokiej dawki MD = 13,8 95%CI (7,7; 19,8), dla średniej dawki MD = 8,6 95%CI (2,45; 14,75);
- zmiana wieczornego PEF w 26 tyg. dla wysokiej dawki MD = 8,6 95%CI (3,1; 14,2), dla średniej dawki MD = 6,5 95%CI (0,85; 12,15); w 52 tyg. dla wysokiej dawki MD = 9,1 95%CI (3,3; 14,9), dla średniej dawki MD = 6,6 95%CI (0,70; 12,50).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla różnicy w wartości końcowej parametru natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity, t-FVC).

W przypadku punktu końcowego dotyczącego zmiany natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. Forced Expiratory Volume, t-FEV) nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy zarówno pomiędzy MF/IND w wysokiej, jak i średniej dawce względem FP/SAL w okresie obserwacji wynoszącym 26 tyg. (potwierdzenie hipotezy non-inferiority). W przypadku dłuższego, 52 tyg. okresu obserwacji, uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść MF/IND w wysokich dawkach MD = 48,0 95%CI (2; 94)] i brak istotnej statystycznie różnicy dla MF/IND w średnich dawkach względem komparatora.

W przypadku wartości końcowej dla zmiany natężony przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (FEV) 25-75% nie zaobserwowano istotnych statystycznie

różnic względem komparatora dla MF/IND w średnich dawkach bez względu na okres obserwacji i dla MF/IND w wysokich dawkach dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. Istotną statystycznie różnicę uzyskano jedynie dla porównania MF/IND w wysokich dawkach w 26 tyg. okresie obserwacji [MD = 83,0 95%CI (16; 151)].

- Kontrola objawów astmy

Kontrola astmy mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza ACQ-7 i ACQ-5 nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy MF/IND w wysokiej oraz średniej dawce a FP/SAL w wysokiej dawce zarówno w okresie 26 i 52 tyg. obserwacji. Również odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie minimalnej istotnej klinicznie poprawy (poprawa o $\geq 0,5$ pkt względem wartości wyjściowej) był zbliżony (brak istotnych statystycznie różnic).

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących stosowania terapii ratunkowych w okresie obserwacji wynoszącym 26 i 52 tyg., nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla zmiany średniej liczby inhalacji terapią ratunkową i dawek doustnych GKS stosowanych w leczeniu zaostrzeń.

W przypadku punktu końcowego dotyczącego zmiany odsetka dni wolnych od terapii ratunkowej różnice istotne statystycznie odnotowano jedynie dla wysokiej dawki MF/IND vs FP/SAL zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego 26 tyg. [MD=4,10 (0,1; 8,0), p=0,045], jak i dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. [MD=4,30 (0,3; 8,3), p=0,034].

W zakresie punktów końcowych odnoszących się do nasilenia objawów ocenianych w 52 tyg. okresie obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND w wysokich i średnich dawkach vs FP/SAL dla: zmiany dziennego nasilenia objawów, zmiany odsetka dni wolnych od objawów, zmiany odsetka dni wolnych od objawów w ciągu dnia i zmiany odsetka nocy bez przerwania snu. Jedynie w przypadku zmiany odsetka poranków wolnych od objawów odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść MF/IND stosowanego w wysokich dawkach względem FP/SAL [MD=4,80 (0,50; 9,10), p=0,029].

- Ciężkie powikłania astmy

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND w wysokich i średnich dawkach względem FP/SAL w wysokich dawkach dla częstości występowania ciężkich powikłań astmy (złożony punkt końcowy uwzględniający wystąpienie co najmniej jednego ze zdarzeń: hospitalizacja związana z astmą, intubacja związana z astmą lub zgon związany z astmą) ocenianych przez niezależną komisję oceniającą w okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg.

MF/IND w niskich dawkach vs FP/SAL w niskich dawkach – zestawienie wyników

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań porównujących MF/IND w niskich dawkach z FP/SAL w niskich dawkach, jak również badań pozwalających na porównanie pośrednie. W ramach przeglądu wnioskodawca odnalazł badanie QUARTZ dotyczące terapii niskimi dawkami MF/IND oraz trzy badania: Ringdal 2003, Nelson 2000 i Bailey 2008, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii niskimi dawkami FP/SAL. Możliwość zestawienia jakościowych wyników istniała jedynie dla punktów końcowych dotyczących:

- czynności płuc – t-FEV1 (Nelson 2000 i Ringdal 2003), PEF (poranny i wieczorny) (Nelson 2000 i Ringdal 2003, Bailey 2008)
- kontroli objawów astmy – zaostrzeń (Nelson 2000 i Ringdal 2003) i konieczności stosowania terapii ratunkowej (Nelson 2000)

dla okresu obserwacji obejmującego 12 tyg.

Zgodnie z wynikami dla poszczególnych punktów końcowych raportowano:

- **Zaostrzenia**

Odsetek zaostrzeń występujących u pacjentów w badaniu QUARTZ był nieznacznie wyższy niż w badaniu Nelson 2000 i niższy niż w badaniu Ringdal 2003 (odpowiednio: 5%, 2% i 10%). Należy mieć na uwadze, iż badanie Ringdal 2003 dotyczyło populacji afroamerykańskiej, która charakteryzuje się większą częstością i cięższym przebiegiem astmy.

- **Czynność płuc i kontrola objawów**

W badaniu Nelson 2000, w którym populacja wyjściowa charakteryzowała się niższym wyjściowym t-FEV1 zaobserwowano najwyższą zmianę t-FEV1 względem wartości początkowej. Natomiast wyniki uzyskane w badaniu QUARTZ i Ringdal 2003 były zbliżone.

Zmiana porannego i wieczornego PEF była zbliżona w badaniach QUARTZ i Ringdal 2003 i niższa w badaniu Nelson 2000 i Bailey 2008 (wynik jedynie dla wartości porannej).

W przypadku punktu końcowego dotyczącego konieczności stosowania terapii ratunkowych zaobserwowano zbliżony wzrost dni wolnych od takiej terapii po zastosowaniu leczenia w badaniu QUARTZ i Nelson 2000 (w analizie wnioskodawcy wskazano, iż różnica mniejsza niż 5% była uznana za świadcząca o porównywalności terapii).

Bezpieczeństwo

MF/IND w średnich i wysokich dawkach vs FP/SAL w wysokich dawkach – PALLADIUM – porównanie bezpośrednie

Zgodnie z wynikami badania, w 58 tyg. okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka zgonu (w żadnej z grup nie wystąpił zgon), zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem i podejrzewanych o związek z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) między grupami chorych przyjmujących MF/IND w wysokiej i średniej dawce, a grupą stosującą FP/SAL w wysokiej dawce.

W przypadku AE prowadzących do zaprzestania terapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MF/IND w wysokiej dawce a FP/SAL w wysokiej dawce. Natomiast w przypadku MF/IND w średniej dawce uzyskana różnica była istotna statystycznie na korzyść terapii wnioskowanej (OR=0,27 (0,08; 0,98), przy czym wartość NNT wyniosła 56, przy bardzo szerokim przedziale ufności (NNT=56 (30; 663)).

Istotne statystycznie różnice na korzyść MF/IND w wysokiej dawce wykazano w odniesieniu do infekcji górnych dróg oddechowych i wirusowych infekcji dróg oddechowych (odpowiednio OR=0,56 (0,32; 0,96) i 0,32 (0,14; 0,77). Również w tych przypadkach wartość NNT była wysoka i wynosiła odpowiednio 28 i 32, przy szerokich przedziałach ufności (odpowiednio: NNT=28 (15; 338), NNT=32 (19; 117)).

Wśród poszczególnych zdarzeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami a komparatorem dla: zaostrzeń astmy, zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, bólu głowy i zapalenia oskrzeli.

MF/IND w niskich dawkach vs FP/SAL w niskich dawkach – zestawienie wyników

Dostępne dowody naukowe pozwoliły jedynie na przedstawienie jakościowego zestawienia wyników badań QUARTZ i badania Ringdal 2003 dla punktu końcowego dotyczącego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla okresu obserwacji obejmującego 12 tyg.

Ryzyko występowania SAE ogółem u pacjentów stosujących MF/IND i FP/SAL w niskich dawkach wyniosło w badaniach ok. 1%.

Ze względu na brak badań porównujących bezpieczeństwo MF/IND w niskich dawkach względem FP/SAL w niskich dawkach, zdecydowano dodatkowo o przedstawieniu danych pochodzących z badania QUARTZ dotyczących bezpieczeństwa raportowanego w okresie obserwacji wynoszącym 19

tyg., w tym informacji w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu MF/IND, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów.

Zgodnie z wynikami zgon nie wystąpił u żadnego pacjenta stosującego analizowaną terapię. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 128/396 (32%) pacjentów. Zdarzeniem niepożądany, które wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów była astma (20/ 396 (5%)).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza wyników efektywności praktycznej

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Ateectura Breezhaler:

- najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w okresie 52 tygodni trwania badania były astma (zaostrenie) (26,9%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (12,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (5,9%) oraz ból głowy(5,8%).
- do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) produktu Ateectura Breezhaler należą: zapalenie błony śluzowej, natomiast do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zakażenie górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość, ból głowy, ból jamy ustnej i gardła, dysfonia i ból mięśniowo-szkieletowy.

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono danych dotyczących zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Ateectura Breezhaler.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Europejska Agencja Leków - EMA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA) nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do wnioskowanej technologii.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania z innymi adekwatnymi komparatorami, ani nie przedstawiono przeglądów systematycznych, które wskazywałyby na porównywalną skuteczność FP/SAL z BUD/FORM oraz BDP/FORM, co potwierdziłoby zasadność wyboru FP/SAL jako reprezentanta grupy ICS/LABA.
- Nie przedstawiono definicji dla części punktów końcowych ocenianych w badaniach (np.: definicji zaostren w badaniu Bailey 2008, ACQ-5 w badaniu PALLADIUM).
- Wnioskodawca znaczną część wyników zaczerpnął ze źródeł nie stanowiących publikacji pełnotekstowych (w tym Raportu Novartis, EU-CTR 2015-002529-21), które nie podlegały ocenie peer review. Dodatkowo wnioskodawca w analizie nie wskazał dokładnych źródeł danych, co utrudniło weryfikację przedstawionych wyników.
- Badania QUARTZ, Nelson 2000 i Ringdal 2003 charakteryzowały się krótkim okresem leczenia wynoszącym 12 tyg., co w przypadku choroby przewlekłej, jaką jest astma może być okresem zbyt krótkim do oceny porównawczej korzyści i bezpieczeństwa terapii.
- Nie zidentyfikowano badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, zatem nie jest możliwa długookresowa ocena wnioskowanej technologii.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu Ateectura Breezhaler w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków (SABA). Zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA). Jako komparator przyjęto terapię złożoną z flutykazonu propionianu i salmeterolu (FP/SAL) w ekwiwalentnych dawkach. Przy czym należy wskazać, że w ramach wariantu podstawowego wnioskodawca przeprowadził porównanie wnioskowanej technologii ze wszystkimi refundowanymi na dzień 21 października 2020 r. produktami dwuskładnikowymi ICS/LABA bez względu na wielkość dawki oraz w podziale na wielkość stosowanych w subpopulacjach dawek.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólnej (NFZ+pacjent),
- horyzont czasowy roczny,
- uwzględnienie bezpośrednich kosztów medycznych tj. kosztów leków.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Ateectura Breezhaler w miejsce obecnie refundowanych produktów ICS/LABA z perspektywy płatnika publicznego, będzie wiązało się ze:

[Redacted text block]

Z perspektywy wspólnej, stosowanie produktu Ateectura Breezhaler w miejsce obecnie refundowanych produktów ICS/LABA wiązać się będzie ze:

[Redacted text block]

[REDAKTOWANE]

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny zbytu netto produktów Ateectura Breezhaler, przy której koszt inkrementalny analizowanego produktu wynosi 0,00 PLN względem wszystkich produktów ICS/LABA łącznie wynoszą odpowiednio wg dawki:

- Niska dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [REDAKTOWANE]

- z perspektywy wspólnej – [REDAKTOWANE]

- Średnia dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [REDAKTOWANE]

- z perspektywy wspólnej – [REDAKTOWANE]

- Wysoka dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [REDAKTOWANE]

- z perspektywy wspólnej – [REDAKTOWANE]

- Uśredniona dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [REDAKTOWANE]

- z perspektywy wspólnej – [REDAKTOWANE].

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 6 alternatywnych scenariuszy odnoszących się do dawkowania i kosztów oraz udziału populacji grup pacjentów w wieku 12-17 lat. Przeprowadzono także porównanie wnioskowanego produktu z najtańszym (zgodnie z obwieszczeniem z dnia 21 października 2020 r.) refundowanym produktem ICS/LABA w podziale na dawki ICS niską, średnią i wysoką, a także porównanie z produktami zawierającymi substancje czynne propionian flutykazonu oraz salmeterol (FP/SAL) z uwagi na fakt, iż zgodnie z danymi NFZ są to najczęściej stosowane produkty spośród leków ICS/LABA niezależnie od dawki ICS.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest fakt, że brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami w niskiej dawce, a dostępne badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego, co uniemożliwia ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu. Z tego względu wybór techniki analitycznej jako CMA dla porównania produktu Atectura Breezhaler z obecnie refundowanymi produktami ICS/LABA należy uznać za dyskusyjny, a jako podstawową technikę analityczną dla niskich dawek należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.

Ponadto, w opinii Agencji występuje brak spójności pomiędzy wyborem komparatora przez wnioskodawcę, a przeprowadzonymi w ramach analizy podstawowej oszacowaniami. Wnioskodawca wskazuje, że komparatorem dla wnioskowanego leku są leki zawierające substancje czynne FP/SAL, podczas gdy w porównaniu kosztów w analizie podstawowej koszt stosowania leku Atectura Breezhaler porównano z kosztem stosowania wszystkich leków ICS/LABA łącznie i w podziale na dawki ICS, a zestawienie kosztów stosowania FP/SAL z kosztem stosowania leku Atectura Breezhaler przedstawiono w ramach wariantu analizy wrażliwości. Zdaniem Agencji należy zachować spójność we wskazanym wyborze komparatora i analizie przeprowadzonej w ramach wariantu podstawowego. Ponadto spójność wyboru komparatora powinna być zachowana pomiędzy wszystkimi analizami.

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej dane sprzedażowe leków z grupy ICS/LABA dotyczące pacjentów >18 r.ż. skorygował o odsetek pacjentów z astmą (66%), argumentując, że 34% pacjentów realizujących recepty na refundowane leki z grupy ICS/LABA to pacjenci z POChP. Jednocześnie wnioskodawca wskazał również, że POChP występuje niemal wyłącznie w grupie pacjentów po 40 r.ż.

Mając na względzie powyższe, zdaniem Agencji odsetek pacjentów z astmą (66%) powinien zostać uwzględniony jedynie w populacji pacjentów >40 r.ż., a nie u wszystkich pacjentów >18 r.ż.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

- Niska dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [redacted]

- z perspektywy wspólnej – [redacted]

- Średnia dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [redacted]

- z perspektywy wspólnej – [redacted]

- Wysoka dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [redacted]

- z perspektywy wspólnej – [redacted]

- Uśredniona dawka ICS

- z perspektywy NFZ – [redacted]

- z perspektywy wspólnej – [redacted]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji dotyczącej wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Aectura Breezhaler (indakaterol i mometazon fuoinianu) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2 mimetyków, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w dwuletnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2022 do 31 grudnia 2023 roku). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

[redacted]

W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością, w tym liczebności populacji, rozpowszechnienia wnioskowanej technologii i kosztów stosowania innych refundowanych preparatów ICS/LABA.

Ograniczenia

[redacted]

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca oszacowania populacji docelowej, które oparto m.in. na danych sprzedażowych i zagranicznych publikacjach oraz z uwzględnieniem przejęcia rynku przez lek Aectura Breezhaler na podstawie opinii eksperckich ankietowanych przez wnioskodawcę.

Według ekspertów ankietowanych przez Agencję populacja docelowa może znajdować się w zakresie 58 500 – 1 650 000 osób. Również dane NFZ ze względu na duży stopień ogólności nie umożliwiają wyekstrahowania z liczby pacjentów stosujących ICS/LABA populacji, która kwalifikowałaby się do terapii wnioskowanym lekiem.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości weryfikacji oszacowań wnioskodawcy, niemniej problem ten został zaadresowany w analizie wrażliwości.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne PTA 2019, 2020 (polskie)
- Global Initiative for Asthma GINA 2020 (międzynarodowe)
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021 (brytyjskie)
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network BTS/SIGN 2019 (brytyjskie)
- European Respiratory Society/American Thoracic Society ERS/ATS 2019 (europejskie/amerykańskie).

Podsumowując, w wytycznych wskazuje się, że w pierwszej kolejności pacjenci z astmą powinni stosować wziewne kortykosteroidy (ICS, ang. inhaled corticosteroids) w niskiej dawce, a w przypadku braku kontroli choroby doraźnie krótko działające beta2-mimetyki (SABA, ang. short acting beta agonist). W przypadku nieosiągnięcia kontroli choroby z zastosowaniem niskich dawek ICS z ratunkowym SABA, zaleca się dodanie do terapii leków z grupy długodziałających beta2-mimetyków (LABA, ang. long acting beta agonist). W przypadku niepowodzenia w uzyskaniu kontroli choroby, zaleca się zwiększenie dawki ICS, przy czym wytyczne wskazują, że w dalszej perspektywie leczenia należy dążyć do stosowania jak najniższych dawek ICS. W przypadku stopnia 1. i 2. choroby wg GINA preferowana jest niska dawka ICS, w stopniu 3. astmy preferowana jest niska dawka ICS lub alternatywnie średnia dawka. W stopniu 4. preferowaną opcją jest dawka średnia lub alternatywnie wysoka, a w przypadku stopnia 5. wg GINA preferowaną opcją jest wysoka dawka ICS (GINA 2020, NICE 2019, BTS/SIGN 2019). Odnalezione wytyczne nie rozróżniają poszczególnych substancji do stosowania, a jedynie odnoszą się ogólnie do całych grup substancji ICS, LABA, SABA czy też LTRA.

Spośród odnalezionych wytycznych jedynie wytyczne BTS/SIGN 2019 odniosły się bezpośrednio do różnic w skuteczności leczenia z zastosowaniem ICS i LABA w postaci jednego lub dwóch inhalatorów. W wytycznych wskazano, że brak jest różnic w zakresie skuteczności leczenia w zależności od sposobu podawania leków (w 1 lub 2 inhalatorach), jednakże zdaniem autorów wytycznych podawanie dwóch produktów leczniczych w jednym inhalatorze sprzyja zachowaniu odpowiedniego adherence, a także pozwala uniknąć omyłkowego pominięcia dawki jednego z leków. Jednocześnie wytyczne wskazują, w oparciu o przegląd systematyczny, że użycie terapii podtrzymującej i ratunkowej z użyciem tego samego inhalatora (MART, ang. maintenance and reliever therapy) związane jest

z redukcją ryzyka ataku astmy w porównaniu ze standardowym leczeniem ICS/LABA z taką samą dawką ICS i w porównaniu ze standardowym leczeniem ICS/LABA obejmującym wyższą dawkę ICS niż w terapii MART. Dodatkowo wskazano, że obecnie dopuszczone do obrotu terapie MART obejmowały skojarzenia budezonid/formoterol lub beklometazon/formoterol.

Ponadto w wytycznych NICE 2021 wskazano, że w przypadku nieosiągnięcia kontroli choroby z użyciem ICS + LABA +/- LTRA, należy zalecić zmianę leczenia na MART z niską dawką ICS. W wytycznych wskazano, że zastosowanie MART może przynieść korzyści szczególnie u pacjentów starszych, u których złożony schemat przyjmowania leków może sprawiać problemy w stosowaniu oraz jeśli to możliwe należy unikać przepisywania preparatów w wielu oddzielnych inhalatorach.

Wytyczne ERS/ATS 2019 nie odnoszą się do terapii z zastosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów, a w zaleceniach skupiono się na leczeniu pacjentów z ciężką astmą.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ateectura Breezhaler w podtrzymującym leczeniu astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótkodziałających beta2-mimetyków, w tym:

2 rekomendacje pozytywne

- Haute Autorité de Santé HAS 2018 – w uzasadnieniu wskazano, że powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest znacząca korzyść ze stosowania leku Ateectura Breezhaler. Niemniej wskazano także, iż produkt Ateectura Breezhaler nie wpływa na poprawę rzeczywistych korzyści ze stosowania w porównaniu z innymi skojarzeniami ICS i długodziałających beta2-agonistów (LABA) w podtrzymującej terapii astmy,
- Zorginstituut Nederland ZIN 2020 – w rekomendacji zwrócono uwagę na fakt, iż składowe leku Ateectura Breezhaler podlegają już refundacji,

1 pozytywną warunkowo

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2021 – w uzasadnieniu wskazano na brak dowodów na to, iż połączenie indakaterolu z furoinianem mometazonu jest skuteczniejsze niż inne połączenia ICS / LABA. Z tego względu koszt leczenia poszczególnymi prezentacjami Ateectura Breezhaler nie powinien przekraczać kosztu najtańszych z obecnie refundowanych inhalatorów zawierających równoważne dawki ICS / LABA.

Dodatkowo na stronie Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia) odnaleziono listę leków, które uzyskały pozytywną rekomendację w lipcu 2020 r. Wśród nich znajduje się produkt Ateectura Breezhaler. PBAC zarekomendował umieszczenie produktu na liście leków refundowanych na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z najtańszym produktem złożonym w odpowiadających dawkach.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1371.2020, PLR.4500.1372.2020, PLR.4500.1373.2020), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 260 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045548; Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 127,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045531; Ateectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian), proszek

do inhalacji w kapsułce twardej, 125 mcg + 62,5 mcg, 30 kaps. (30 x 1), kod EAN: 07613421045524, we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Aectura Breezhaler (indakaterol + mometazonu furoinian) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2-mimetyków.
2. Raport nr OT.4320.2.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Aectura Breezhaler (indakaterol i mometazonu furoinian) we wskazaniu: podtrzymujące leczenie astmy u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą kontrolą astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz wziewnych krótko działających beta2 mimetyków”, data ukończenia: 18 marca 2021 r.